

Primaer és áttétes máj és epeúti tumorok

HEPATOCELLULARIS CARCINOMA

A HCC a leggyakoribb májszövet eredetű daganat, melyet többnyire már csak előrehaladott stádiumban ismernek fel. Csak a sebészi megoldás kecsegtet a gyógyulás reményével, de erre ritkán van lehetőség. A curatív céllal operált betegeknek is nagyon magas a kiújulási arány. A HCC nagyon heterogén tumor, mind a viselkedésére, mind a kísérő cirrhosissal való tekintettel. Valójában nehezen sorolható bármilyen staging systemába és nehezen értékelhető a kezelésre adott válasz is.

Ezekkel a problémákkal és a jelenlegi kezelési stratégiával, valamint a jövő lehetőségeivel foglalkozik *Brian I. Carr* (Liver Cancer Center, Pittsburgh).⁹ A legnagyobb eset tanulmányok szerint a HCC-t 80%-ban kíséri cirrhosis. Kivételt csak a chronicus HBV infekciók talaján kifejlődő és azon agresszív tumorok képeznek, amelyeknél nincs idő a cirrhosis kialakulására. A HCV-t hordozó közelítőleg 3 millió ember 20-30%-nál fejlődik ki cirrhosis, és évente 3-5%-ánál a HCC. A HCC karaktere a kísérő májbetegségtől is függ. Például Kínában, ahol a HBV-fertőzéssel társult cirrhosis nem gyakori, nagy, solitaer tumorokkal lehet találkozni, míg a HCV-fertőzéssel társult cirrhoticus esetekben pedig multifocalis, vena portae-t infiltrálókkal. Jól dokumentált a nemek szerinti differencia is, miszerint a férfi:nő arány 3:1 és 9:1 között változik, de csak akkor, ha cirrhosis is jelen van. Ez valamilyen endocrin kontroll jelenlétére utal. A cirrhosis jelenléte a transplatatiót kivéve minden terápiás lehetőséget erősen korlátoz. A HCC *karakterisztikáját* illetően minden jel arra utal, hogy ez az egész szerv betegsége. Két jellegzetes vascularis abnormalitás jellemzi: a neovascularisatio, mely jól ábrázolható dinamikus többfázisú kontrasztos CT-vizsgálattal. Ez egyben segít elkülöníteni a metastasisoktól is, kivéve az emlő-, pajzsmirigy- és vesetumor áttéteket. A másik jellegzetesség a portalis venafalak invasioja, mely egyben a legfontosabb negatív praedictiv faktor a prognózisra vonatkozólag. Az érinvasio játszik szerepet az áttétek képződésében, mely 40%-ra tehető, habár a metastasisok nem fontosak a túlélés szempontjából. Regionalis lymphadenopathia gyakran látható, de ezt okozhatja a cirrhosis is, és ritkán vesznek a nyirokcsomókból szövettani mintát. A transzplantált esetek vizsgálata kapcsán 10%-ra tehető az áttétes nyirokcsomók aránya. A *biopszia* a biztos diagnózis felállításában kötelező, habár sokan úgy vélekednek, hogy a szűrőcsatorna mentén inoculációs metastasisok kifejlődésével kell számolni. A szerző munkahelyén, a pittsburgi egyetemen 1500 biopszia végzése során mindössze 5 esetben fejlődött ki recidiva a tü útja mentén. Az AFP-szint emelkedése a cirrhoticus eseteknél csak 50%-ban specifikus, ezért nem helyettesítheti a szövettani confirmatiót. A HCC *gén expressziós profiljának* biopiatumból való meghatározása a jövőben rendkívüli jelentőséggel bírhat. A *kezelést* illetően a cikk kitér arra, hogy az USA-ban a betegek közel fele (!) semmilyen terápiában nem részesül. Ennek több oka is van, mint például a betegség tünetzegény volta, a nem kellő odafigyelés a páciens részéről vagy a cirrhoticus beteg nem megfelelő részvétele az ellenőrzéseken. A késői felismerés azután odavezet, hogy a beteg már nem alkalmas semmilyen kezelésre. A sebészi resectiós technikák fejlődésével ma már a perioperatív mortalitás kevesebb mint 5%. A második stádiumú betegség 5 éves túlélése műtét után 50% körül várható. Az egyéb ablatív technikák, mint a percutan ethanol, cryotherapia, RF ablatio lényegében hasonlóak és hatásosságuk nagyban függ az orvos ügyességén és a beteg szelekcióján. A *májtranszplantatio* már sokkal több eredménnyel kecsegtető eljárás. Két előnye van, úgymint a sebészt nem korlátozza a maradék májszövet cirrhosis okozta csökkent kapacitása, és bármilyen méretű tumor is eltávolíthatóvá válik. Ma már elfogadott, hogy ha egy 5 cm-nél kisebb vagy 3 darab, de 3 cm-nél kisebb tumor van a májban, ugyanúgy transzplantációra kerülhet a beteg, mintha súlyos májbetegsége lenne HCC nélkül (Milánói kritériumok). A transzplantatio indikációjánál nem szabad csak a statikus anatómiai leírás alapján dönteni, hanem figyelembe kellene venni a tumor individuális viselkedését, a molekuláris markereket is. Két nagy transzplantációs statisztika alapján az mondható, hogy még a st.IV HCC miatt operált betegek 5 éves túlélése is 20% volt. Még soha nem vizsgálták viszont az átültetés előtti ablatív módszerek esetleges benefitjét, és keveset a chemotherapia és a műtét kombinációját, stb. Ezért a transzplantatio standardját folyamatosan újra kell értékelni. A HCC nemek közötti megoszlási különbsége a tumor *hormonalis* és growth faktor receptor vizsgálatára ösztönözte kutatókat. Így került kipróbálásra a tamoxifen, flutamid és leuprolid acetat. Az ezekkel végzett számos klinikai vizsgálat eredménye azonban kiábrándító volt. A *chemotherapia* kissé hatékonyabbnak tűnt, a legnagyobb válaszadást 20% körülinek írták le, de a túlélésben nem volt előnye a supportív ellátással szemben. A leginkább vizsgált szerek a cisplatin, adriamycin, 5-fluorouracil, interferon-alpha voltak. Magas koncentrációban juttathatók be a cytostaticumok a tumorba az arteria hepaticán keresztül és *chemoembolisatióra* is van lehetőség (TACE). Rengeteg közlemény jelent meg ezzel kapcsolatban, de véletlenül sincs két olyan intézet, ahol

egyforma módszert, gyógyszerkombinációt, stb. alkalmaztak volna. A nagy befektetett energiák ellenére nehéz túlélési előnyt igazolni. Legutóbb egy spanyol és egy Hong Kongból származó közleményben először lehetett olvasni jobb túlélésről a cisplatinnal, illetve doxorubicinnal végzett TACE kezelésben részesülők javára a best supportive care-rel szemben.

A *resectiók* utáni magas kiújulási ráta csökkentésére próbálkozások vannak neoadjuvans vagy adjuvans TACE, intrahepaticus chemoterapia és J□□□ lipiodol adásával. Postoperatív vizsgálatok folynak K2 vitamin, Y-90 microspheres és cox-2 bénítók adásával.

Transplantatio: számos, nem kontrollált vagy randomizált klinikai vizsgálat mutatja, hogy ha nincs portalis vena thrombosis, a műtét előtt vagy után adott chemoterapia növeli a túlélést. Ugyanakkor a lokális chemoterapia vagy chemoembolisatio veszélyes lehet. A transplatatióra legalkalmasabb betegek kiválasztását segítheti a prognosztikai markerek, microarray és a keringő micrometastasisok kimutatása.

Az *ideális chemoterapiás* szernek effectivnek kell lennie a tumor ellen és nem toxicusnak az ép májszövetrel szemben. A két leggyakrabban használt cytostaticum a cisplatin és a doxorubicin. Egy-egy szernek az optimális dózist is alig lehet meghatározni a cirrhosis miatt. Épp ezen okok miatt jelenleg nincs egyetértés a chemoembolisatiohoz használt ideális szer és kombinációk tekintetében sem. A kezelésre adott válasz értékelésére a többi solid tumor esetén a CT-vizsgálatot és a tumormarkerek mérését használjuk, de a HCC esetén egyik módszer sem megbízható. Az AFP csak a betegek felénél emelkedett, a tumor vascularisatiójának csökkenését mérni pedig rendkívül nehéz. További probléma a klinikai trial-ba való bevonáshoz a betegek szelekciója. Bármely ágens hatásának valós kiértékeléséhez csak nem cirrhoticus vagy compensált betegeket (Child A) szabad bevonni.

Az utóbbi két évben számos új szerrel kezdődtek kiértékelések. Ezek a következők:

- Angiogenesis gátlók: vascular endothelial growth factor (VEGF) elleni antitestek, angiostatin, endostatin, thalidomid, thrombospondin analógok és interferon- α .
- Sejtciklus és signal-transductio bénítók: Raf-kinase inhibitor, tyrosin-kinase inhibitorok, epidermal growth factor antagonisták (Iressa), PTEN, mitogen activated protein (MAP), suramin, stb.
- Nem specifikus növekedésgátlók: Sandostatin, arzén-trioxyd.
- "Delivered radiation" Yttrium izotóppal.
- HCC tumormarker antagonisták: K2-vitamin, Cdc25 antagonisták, K-vitamin analógok.
- Cox-2 enzim bénítók.

Jelenleg a legtöbbet a HCC elleni harcban a megelőzéssel tehetjük. Csökkenteni kellene az alkoholfogyasztást, a HCV-fertőzések számát és immunizálni a HBV ellen.

A *tamoxifen* a HCC kezelésében betöltött szerepét akarták egyszer és mindenkorra tisztázni *Nowak és kollégái*.⁵⁴ Szerzők minden, a Cochrane és Medline adatbázisában szereplő randomizált vizsgálat adatait összegezték és elemezték. 10 randomizált vizsgálatot találtak ebben a témakörben, összesen 1709 beteg bevonásával. A TAM adása mind a placebohoz, mind a tüneti kezeléshez hasonlítva teljesen hatástalannak bizonyult. Az adatok oly meggyőzőek, hogy nem is javasolható további vizsgálat ebben a kérdésben.

Thalidomiddal való tapasztalataikról és az irodalom ide vonatkozó áttekintéséről számolnak be taiwani szerzők (*Chang, II*). 3 betegüknek, akiknek előrehaladott HCC-je és vena cava inferior, vagy jobb pitvari tumoros thrombusa volt, napi 200-400 mg thalidomidot adtak per os. Két beteg a thrombus felismerésétől számítva több mint 15 hónapig élt, a harmadiknál pedig a kezelés megkezdésétől számítva 4 héten belül AFP-szint csökkenést és a tumor regressióját észlelték. Szerzők az irodalomban összesen 27 thrombussal szövődött esetet találtak, ahol a kezeléstől függően a túlélés 6 nap és 24 hónap között változott.

A *tyrosin kinase inhibitor imatinib* igen hatásosnak bizonyult egyes leukaemiáknál és a gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST) kezelésében. Számos más daganatféléseknél is tesztelés alatt van. *Ramadori és mtsai*.⁶³ a göttingeni egyetemen egy 66 éves beteget kezeltek imatinib mesylat-tal. A betegnek Child-Pugh A stádiumú cirrhosisa volt, és visszautasította mind a felajánlott resectiót, mind a transplantációt. A cytologiaiilag igazolt, solitaer 19 mm-es, jól differenciált és csak gyenge c-kit aktivitást mutató tumor napi 100 mg imatinib szedése mellett a 2 és 6 hónap, majd egy év múlva elvégzett dinamikus MRI szerint változatlan méretű, de morfológiailag a környezettől már nehezen elkülöníthető volt. Ekkor UH vezérelt biopsziát végeztek és a szövettani vizsgálat csak malignitás nélküli fibroticus

szövetet talált. A PET vizsgálat sem tudta kimutatni a daganatot. Az imatinib alkalmazása során mellékhatást nem észleltek.

Koreai szerzők a HIA-t, systemás fluorouracilt és a percutan ethanol injectiót (PEI) kombinálták (*Jang és mtsai.*, 38). 52 irresecabilis HCC-s betegnek adtak legalább két ciklus intraarterialis epirubicin, cisplatin kezelést és systemás 5-FU-t. Náluk minden 4 hétben elvégezték a PEI-t is. A másik 22 betegnél konvencionális TACE kezelések történtek adriamycin és Gelfoam használatával 8 hetente. A kombinált kezelést kapók között szignifikánsan magasabb volt a túlélés, 13,5 hó vs. 10,5 hónap. A 24 hónapos túlélés a kombinált csoportban 17%, míg a csak TACE-vel kezeltéknél 0% volt.

MÁJMETASTASISOK KEZELÉSE

Dawson és Lawrence közleményében a májáttétek sugárkezelésének jelenlegi helyzetét tekinti át.¹⁶

A colorectalis tumorok irresecabilis májmetastasisainak sugárkezelése ezidáig nem képezte a rutin kezelés részét. Az egész májjálmány alacsony sugártűrő képessége (radiation induced liver disease, RILD) gátat szabott az irradiatio alkalmazásának. A teljes májra leadott 33 Gy tekinthető a maximálisan tolerálható dózissnak, de az átlagos túlélés csak 4 hónap. A fejlett besugárzási technikák (3D conformalis) lehetővé teszik kisebb célterületre nagyobb dózis kiszolgáltatását. A *dose-volume histogram* lehetővé teszi az ép májszövetben esetleg kialakuló RILD rizikójának felbecsülését. A michigani egyetemen végzett klinikai vizsgálatban a 10 cm átlagos méretű áttétek focalis sugárkezelése során a response rate 86%, az átlagos túlélés 18 hónap volt. A legalább 70 Gy-vel besugarazott betegek esetén szignifikánsan jobb volt a túlélés. Továblépést jelentene serum markerek meghatározásával (pl. transforming growth faktor-beta) azon betegek kiválasztása, akiknél kisebb a kockázata a RILD kialakulásának, és ezáltal lehetővé válna nagyobb dózisok kiszolgáltatása.

A lokalizált vagy *targeted* radioterápia ebben a vonatkozásban az *yttrium-90 microsphere* intraarterialis bejuttatása vagy az áttét direct brachytherapiája formájában jelenik meg. A másik percutan lehetőség a *proton-besugárzás*. Ez sajátos karakterisztikájának köszönhetően maximálisan megkíméli a bőr alatti és a tumornál mélyebben fekvő szerveket. Sajnos proton-besugárzásra rendkívül költséges volta miatt csak nagyon kevés lehetőség van világszerte.

Abdalla és munkacsoportja az MD Anderson Cancer Centerben, Houstonban a colorectalis tumorok májáttéteinek egyedüli resectiós műtéttel, illetve radiofrekvenciás ablatióval (RFA) + műtéttel való ellátásának eredményeit értékelték ki.¹ 10 év alatt 418 beteget kezeltek, akik közül 190 csak műtétben, 101 a resectio mellett RFA-ban is, 57 csak RFA-ban részesült. 70 betegnél a laparoscopia során talált kiterjedt betegség miatt csak biopszia és a chemoterapia céljára infúziós pumpa beültetés történt. A radiofrekvenciás ablatiót csak olyan esetekben alkalmazták amikor a beteg operálható volt, de a resectio nem lehetett ablaticus. A kiújulási ráta a csak operált betegeknel 52%, a műtét+RFA csoportban 64%, a csak RFA-val ellátottak között 84%-nak adódott. Az átlagos túlélés is ennek megfelelően alakult, a csak resecált betegeknel a 4 éves túlélés 65%, a műtét+ RFA-ban részesülteknel 36%, csak RFA esetén 22% volt. Ez utóbbi is magasabb volt, mint a csak chemoterapiával ellátottaké. Az RFA tehát *nem* javította a resecált betegek túlélését, és benefitje csak az irresecabilis esetekben jelentkezett.

Sadahiro és mtsai. a prophylacticus intraarterialis chemoterapia szerepét vizsgálták.⁶⁹ 316, II-III. stádiumú colon tumoros beteget randomizáltak egyrészt csak műtétre, másrészt műtét + postoperativ arteria hepatica chemoterapiára (HIA). A chemoterapiát 5-fluorouracillal végezték, napi 250 mg-ot adtak 3 héten keresztül, egy héttel a műtét előtt, majd 2 héttel még a műtét után. A teljes dózis 5250 mg volt. Az átlagos 59 hónapos követési idő alatt a HAI-karon szignifikánsan csökkent a májmetastasisok száma, de a kezelés az egyéb régiókban megjelenő áttétek számát, logikusan, nem csökkentette. A HAI karon a III. stádiumú betegek 3 éves túlélése 94% vs. 82%, az 5 éves 89% volt 76%-kal szemben. Mindez azt jelenti, hogy a harmadik stádiumú betegek esetén a prophylacticus kezelés 63%-kal csökkentette a halál rizikóját. Hasonlóan csökkent a HAI-ágon a "máj metastasis nélküli" túlélés is, de a szignifikáns előny itt is csak a harmadik stádiumú betegség esetén volt igazolható. Grade 3 hepaticus toxicitas csak a betegek 2%-ában jelentkezett, de nem volt különbség a két kar között.

Ma már evidencia, hogy a systemás chemoterapia jelentős százalékban *down-staginget* képes kiváltani a colorectalis tumorok májáttéteinel. *Garcea és kollégái* chemoterapia után elvégzett "two stage" hepatectomia tapasztalatairól számolnak be.²⁹ Az összesen 446 CRC okozta májáttétben szenvedő betegük közül azt a 11-et értékelték ki, akik primaeren irresecabilisak voltak, ezért oxaliplatin és 5-fluorouracil összetételű praecoperativ chemoterapiát majd re-staginget végeztek. Ezen betegeknel a post-chemoterapiás vizsgálatok azt mutatták, hogy a resectióval a funkcionáló

májyszövet több mint 80%-a elveszne, ezért kétlépcsős májműtétet végeztek. A követési idő 5-20 hónap volt. 6 beteg tünetmentesen él, 3 beteg halt meg progressio miatt, kettőnél stabil betegséget monitorizáltak. Szerzők hatékony palliatív módszernek tekintik a two stage hepatectomiát.

Az *arteria hepatica*-ba adott *chemotherapy* (HIA) mint módszer széles körben elterjedt. Ezért egyesek saját tapasztalataikról számolnak be, mások összefoglalják egyesek tapasztalatait. Ilyen review-t írt Nelson és Freels a chicagói egyetemen a postresectiós intraarterialis chemotherapiáról.⁵³ Másokhoz hasonlóan ők is a MEDLINE és a COCHRAN CONTROLLED TRIALS REGISTER adatbázisát használták. 7 randomizált vizsgálatot találtak 1990 és 2002 között, összesen 592 beteg részvételével (289 kezelt és 302 kontroll). A metodikai szempontból rendkívül heterogén anyagban végül is megállapítható volt, hogy az öt éves túlélés a HIA ágon 45%, a kontroll csoportban 40%-nak adódott. A kezelték között 43 betegnél fejlődött ki hepaticus recidiva, míg a kezelést nem kapóknál 97-nél. Mivel a statisztikai meta-analysis nem tudott szignifikanciát kimutatni a túlélésre vonatkozóan, és a HIA-nak sok mellékhatása volt, sőt öt terápia okozta haláleset is előfordult, szerzők nem ajánlják ezt a módszert rutinszerű alkalmazásra.

A máj metastasisok kezelésére adott *fluoropyrimidin* bázisú HIA és a systemás chemotherapy hatását hasonlítja össze Ray Chan és David Kerr.¹⁰ A mai napig 10 randomizált vizsgálatot végeztek ezzel az indikációval. Az egyik legnagyobb vizsgálat Európában a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) szervezésében folyt 209 beteg bevonásával. Systemásan 5-fluorouracilt és leucovorint adtak de Gramont séma szerint. A másik európai vizsgálat (Medical Research Council, MRC) eredményeivel egybehangzóan egyik vizsgálat sem mutatott különbséget a két karon a progressio mentes és az átlagos túlélés vonatkozásában. Több betegnél katéter problémák miatt nem is tudták a kezelést befejezni. Ezzel ellentétben a Cancer and Leukaemia Group B (CALGB) study-ban szerény, de szignifikáns túlélés javulást (22,7 hónap vs. 19,8 hónap) találtak a HIA ágon. Tehát az adatok ellentmondásosak. Két igen hatásos szer, az irinotecan és az oxaliplatin használatával a helyzet megváltozott. Ezek systemásan hatásosabbnak bizonyultak, mint a fluoropyrimidin-HIA, de ígéretesek lokálisan adva is. A 2003-as ASCO-n bemutatott eredmények szerint a HIA és a systemás oxaliplatin, illetve irinotecan együttes adásával 90%-os részleges válaszdást észleltek. Folytak próbálkozások más ágensek intraarterialis adásával is, mint például Jód-131, melphalan, lokális génterápia (replicatio selectiv adenovirus,) cytokinek, stb. Összefoglalva, a HIA jelenleg csak klinikai vizsgálat keretében javasolható eljárás mind az irresecabilis esetekben, mind adjuvansan. Az újabban felfedezett molekuláris praedictiv és prognosztikai faktorok (TS expressio, microsatellita instabilitás, stb.) segítségével a terápiára alkalmas betegek kiválasztása könnyebbé válhat.

Ugyancsak megkérdőjelezi a HIA (vagy HAI) rutinszerű használatát a marylandi Bethesda kórházból Dina Elaray és Richard Alexander.²¹ A számos ezzel kapcsolatos vizsgálatot és közleményt részletesen elemezve arra a következtetésre jutottak, hogy az arteria hepatica-ba adott chemotherapy szerepe még tisztázás alatt van. A májrák teljes resectióját követő túlélés számos prognosztikai faktortól is függ, és elérheti a 40-60%-os ötéves értéket is. A rosszabb prognózisú betegek profitálhatnak a postoperatív kezelésből, de ez még nincs pontosan definiálva. Randomizált vizsgálatok azt mutatják, hogy a műtét utáni HAI prolongálja a kiújulás mentes túlélést, de *nincs hatással az átlagos túlélésre*, rutinszerű alkalmazása nem javasolható. A nem operálható áttétek esetén viszont a HAI egy opciót jelent a systemás és az *isolált hepaticus perfusio* (IHP) mellett. Sajnos azonban a randomizált vizsgálatok nem igazoltak jobb túlélési eredményeket a HIA-ra adott magasabb arányú válasz ellenére sem az irinotecannal és oxaliplatinnal végzett systemás kezeléssel szemben. Az IHP kiértékelése folyamatban van, nagy szériákban a részleges válasz aránya 68-77%-nak adódott. Az IHP kombinálható hyperthermiával, sőt HAI-val is, valamint a daganatgátló szerek széles spektruma adható be ily módon.

A yokohamai orvosegyetem sebészeti klinikájának team-je is az *adjuvans HAI* adásával szerzett tapasztalatairól számol be (M. Ota és mtsai., 57). Kilencven Dukes C stádiumú vastagbél tumoros beteget operáltak 1993 és 1997 között. Az intraarterialis kanül behelyezése során eltávolították az epehólyagot is. A katéter vége az arteria gastroduodenale eredésénél volt. Lekötötték az arteria gastrica-t és a duodenumot ellátó kis ágakat. Az első években 350 mg/24 óra 5-fluorouracilt adtak 5 napon keresztül folyamatos infúzióban két hetes szünetekkel. Ez a rezsim gyakori katéter occlusiót okozott, ezért áttértek a nyolc hétig tartó heti egyszeri alkalommal adott 1500 mg/24 óra dozírozásra. A kiértékelésből kizárták azt a 20 beteget, akiknél katéter problémák miatt nem tudták a kezelést complettálni. A kezeléseket során súlyos toxicus hatást nem észleltek. A chemotherapyt nem kapó kontroll csoporthoz képest szignifikáns 5 éves túlélés javulást észleltek (84,1% vs 62,5%). Ugyancsak jobb volt a máj metastasis-mentes túlélés is, mint a kontroll csoportban. Azt azért meg kell említeni, hogy a chemotherapy csoportban több mint kétszerese volt a jól differenciált tumorok száma a csak obszerváltakénak.

Rendkívül széles skálán mozognak az intrahepaticus kezelések fajtái. Egy új összetételű kezeléssel végzett multicentrikus vizsgálatról számol be *Pohlen és munkacsoportja*.⁶¹ 95 nem resecálható beteget vontak be három centrumban a vizsgálatba. A betegek 5 napon keresztül naponta intraarterialisan 20 perc alatt 450 mg microsphere-t, és 5 ME interferon-alpha 2b-t kaptak, majd 20 perc alatt 500 mg/m² leucovorint és 120 perc alatt további 600 mg/m² 5-fluorouracilt. A praemedicatio egyik összetevőjét, a pethidint is az intraarterialis katéteren keresztül juttatták be. A kezeléseket 14 nap szünet után ismételték, 5 kezelési ciklus után végezték el a restaging vizsgálatokat. A reagáló betegek további 5 ciklust kaptak, de csak 21 naponta, míg a nem reagálók továbbra is 14 naponként. A tizedik ciklus után is kontroll vizsgálatok következtek, ha extrahepaticus áttétek jelentek meg, vagy továbbra sem volt válasz, a kezelést befejezték. A reagálóknak 21 napos ciklusokat adtak tovább fenntartó céllal. 10 betegnél komplett, 56-nál részleges választ észleltek, a kezelés ellenére progrediálók száma 16 volt. A progressióig eltelt átlag idő 17 hónap, az összes beteg átlagos túlélése 24 hónap volt. *A túlélés összefüggést mutatott a máj tumoros érintettségének mértékével.* A toxicitást illetően ki kell emelni, hogy 8 betegnél lépett fel grade 3-4 diarrhoea, és gyakori volt a hand-foot syndroma is. Összesen 76 betegnél (!) fordult elő valamilyen katéter komplikáció, pl. occlusio és infekció. Ez a módszer főleg a <25%-os máj érintettségénél jelentett előnyt, itt az átlagos túlélés 39 hónap volt. Ugyanakkor nem javasolható a szerzők tapasztalata szerint az 50%-nál nagyobb arányú áttétek esetén.

Az arteria hepatica-ba adott 5-fluorouracil és a percutan irradiatio kombinációjáról írtak japán szerzők (*Hiroshi Ishii, 37*). 17 olyan betegnek, akiknek májáttétet adó pancreas tumoruk volt, és más szervi lokalizáció nem volt bizonyítható, heti egy alkalommal 1000 mg/m² 5-fluorouracilt adtak 5 órás infúzióban. Ezzel egyidejűleg conformalisan tervezett rotációs besugárzást végeztek 10 MV energiájú photonnal 50 Gy összdózissal, napi 2 Gy fraktiókkal (5 fractio/hét). A sugárkezelés célvolumene csak a primaer tumort és a pancreaticoduodenalis nyirokcsomókat foglalta magába. A terápiát grade 3 toxicitás fellépténél felfüggesztették. Összesen 251 chemoterapiás ciklust adtak, és csak egy betegnél nem tudták a tervezett dózist elérni. 7 beteg mutatott részleges választ, 9-nél átmenetileg stabilizálódott a betegség. Az átlagos túlélés csak 4,5 hónap, az egy éves túlélés 11,8% volt.

A systemás kezelésben már hatásosnak bizonyult *oxaliplatinnal* számos próbálkozás folyik intrahepaticus bevitellel is. *Fiorentini és mtsai.* fázis I-II vizsgálatot végeztek.²⁶ 6 betegnek, akik már előzőleg systemás kezelést kaptak májáttétek miatt irinotecannal vagy oxaliplatinnal és részleges válasz volt kiváltható, valamint hat olyanak, akik 5-FU-leucovorin kezelésre nem reagáltak, adtak HAI kezelést, 175 mg/m² oxaliplatint 3 hetente 30 perces infúzióban, ambulanter. Ennél a dózissal egy betegnek az arteria hepatica-ja elzáródott, egy másiknál morphint igénylő hasi fájdalmak, míg a harmadiknál súlyos hypotensio alakult ki. 6 ciklust követően a dózist redukálták, és minden betegnek további 6 ciklust adtak 150 mg/m² dózissal. Négy betegnél észleltek részleges választ, melynek időtartama 10-24 hónap volt, kettőnél a betegség stabilizálódott több mint 12 hétig, az átlagos túlélés 13 hónap volt. Szignifikáns máj parenchyma károsodást nem tapasztaltak.

IRODALOM

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2004 Jun;239(6):818-25; discussion 825-7.
2. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F.: Bismuth Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.* 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 657-8.
3. Adam R, Lucidi V, Bismuth H.: Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am.* 2004 Apr;84(2):659-71. Review.
4. Ahlman H, Nilsson O, Olausson M.: Interventional treatment of the carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:67-73. Review.
5. Barber FD, Mavligit G, Kurzrock R.: Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview. *Cancer Treat Rev.* 2004 Aug;30(5):425-36. Review.
6. Blouin P, Brugieres L, Tabone MD, Leverger G, Rubie H, Branchereau S, De Kraker J.: Carboplatin-epirubicin regimen for the treatment of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Feb;42(2):149-54. Review.
7. Candeil L, Gourdier I, Peyron D, Vezzio N, Copois V, Bibeau F, Orsetti B, Scheffer GL, Ychou M, Khan QA, Pommier Y, Pau B, Martineau P, Del Rio M.: ABCG2 overexpression in colon cancer cells resistant to SN38 and in irinotecan-treated metastases. *Int J Cancer.* 2004 May 10;109(6):848-54.
8. Carlo WF, Hummer AJ, Schwartz L, Sullivan D, Gonen M, Jarnagin W, Fong Y, Kemeny N.: Extent of hepatic resection does not correlate with toxicity following adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2004 Aug 1;87(2):85-90.

9. Carr BL.: Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S218-24. Review.
10. Chan R, Kerr D.: Hepatic arterial chemotherapy for colorectal cancer liver metastases: a review of advances in 2003. *Curr Opin Oncol*. 2004 Jul;16(4):378-84. Review.
11. Chang JY, Ka WS, Chao TY, Liu TW, Chuang TR, Chen LT.: Hepatocellular carcinoma with intra-atrial tumor thrombi. A report of three cases responsive to thalidomide treatment and literature review. *Oncology*. 2004;67(3-4):320-6. Review.
12. Chen HB, Huang Y, Dai DL, Zhang X, Huang ZW, Zhang QK, Wang HH, Zhang JS, Pan G.: Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous injection of acetic acids on primary liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004 Feb;3(1):55-7.
13. Copson E, McKendrick J, Hennessey N, Tung K, Mead GZ.: Liver metastases in germ cell cancer: defining a role for surgery after chemotherapy. *BJU Int*. 2004 Sep;94(4):552-8.
14. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, Samarasinghe D, Liddle C, Kench JG, Crewe E, Farrell GC.: Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am. J. Gastroenterol*. 2004 Apr;99(4):636-44. Review.
15. Date M, Fukuchi K, Namiki Y, Okumura A, Morita S, Takahashi H, Ohura K.: Therapeutic effect of photodynamic therapy using PAD-S31 and diode laser on human liver cancer cells. *Liver Int*. 2004 Apr;24(2):142-8.
16. Dawson LA, Lawrence TS.: The role of radiotherapy in the treatment of liver metastases. *Cancer J*. 2004 Mar-Apr;10(2):139-44. Review.
17. de Wilt JH, van Etten B, Verhoef C, Eggermont AM.: Isolated hepatic perfusion: experimental evidence and clinical utility. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):627-41. Review.
18. Dobrzanski P, Hunter K, Jones-Bolin S, Chang H, Robinson C, Pritchard S, Zhao H, Ruggeri B.: Antiangiogenic and antitumor efficacy of EphA2 receptor antagonist. *Cancer Res*. 2004 Feb 1;64(3):910-9.
19. Dreys J, Fakler J, Eisele S, Medinger M, Bing G, Esser N, Marme D, Unger C.: Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy. *Anticancer Res*. 2004 May-Jun;24(3a):1759-63.
20. Duenas-Carrera S.: DNA vaccination against hepatitis C. *Curr Opin Mol Ther*. 2004 Apr;6(2):146-50. Review.
21. Elaraj DM, Alexander HR.: Current role of hepatic artery infusion and isolated liver perfusion for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Cancer J*. 2004 Mar-Apr;10(2):128-38. Review.
22. van Etten B, Brunstein F, van IJken MG, Marinelli AW, Verhoef C, van der Sijp JR, Guetens G, de Boeck G, de Bruijn EA, de Wilt JH, Eggermont AM.: Isolated hypoxic hepatic perfusion with orthograde or retrograde flow in patients with irresectable liver metastases using percutaneous balloon catheter techniques: a phase I and II study. *Ann. Surg. Oncol*. 2004 Jun;11(6):598-605.
23. Fakih M.: First-line hepatic infusion of pirarubicin in patients with isolated liver metastases: is it really promising? *Ann. Oncol*. 2004 Feb;15(2):359.
24. Fakih MG.: 5-fluorouracil leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX) in the treatment of metastatic colon cancer with severe liver dysfunction. *Oncology*. 2004;67(3-4):222-4.
25. Fiorentini G, Rossi S, Bonechi F, Vaira M, De Simone M, Dentico P, Bernardeschi P, Cantore M, Guadagni S.: Intra-arterial hepatic chemoembolization in liver metastases from neuroendocrine tumors: a phase II study. *J Chemother*. 2004 Jun;16(3):293-7.
26. Fiorentini G, Rossi S, Dentico P, Meucci F, Bonechi F, Bernardeschi P, Cantore M, Guadagni S, De Simone M.: Oxaliplatin hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a phase I-II clinical study. *Anticancer Res*. 2004 May-Jun;24(3b):2093-6.
27. Furukawa S.: In vitro chemosensitivity of hepatocellular carcinoma for hepatic combinations of antitumor drugs. *Kurume Med J*. 2004;51(1):25-33.
28. Garcea G, Lloyd TD, Gescher A, Dennison AR, Steward WP, Berry DP.: Angiogenesis of gastrointestinal tumours and their metastases--a target for intervention? *Eur J Cancer*. 2004 Jun;40(9):1302-13. Review.
29. Garcea G, Polemonivi N, O'Leary E, Lloyd TD, Dennison AR, Berry DP.: Two-stage liver resection and chemotherapy for bilobar colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Sep;30(7):759-64.
30. Gardini A, Ercolani G, Riccobon A, Ravaioli M, Ridolfi L, Flamini E, Ridolfi R, Grazi GL, Cavallari A, Amadori D.: Adjuvant, adoptive immunotherapy with tumor infiltrating lymphocytes plus interleukin-2 after radical hepatic resection for colorectal liver metastases: 5-year analysis. *J Surg Oncol*. 2004 Jul 15;87(1):46-52.
31. Goldberg SR, Neifeld JP.: Incidentally discovered gallbladder cancer: role of cryotherapy. *J Surg Oncol*. 2004 Aug 1;87(2):91-4.
32. Granito A, Ballardini G, Fusconi M, Volta U, Muratori P, Sambri V, Battista G, Bianchi FB.: A case of leptospirosis simulating colon cancer with liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2004 Aug 15;10(16):2455-6.

33. Grobmyer SR, Fong Y, D'Angelica M, Dematteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR.: Diagnostic laparoscopy prior to planned hepatic resection for colorectal metastases. *Arch. Surg.* 2004 Dec;139(12):1326-30.
34. Hawksworth J, Geisinger K, Zagoria R, Kavanagh P, Howerton R, Levine EA, Shen P.: Surgical and ablative treatment for metastatic adenocarcinoma to the liver from unknown primary tumor. *Am Surg.* 2004 Jun;70(6):512-7.
35. Heriot AG, Reynolds J, Marks CG, Karanjia N.: Hepatic resection for colorectal metastases — a national perspective. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2004 Nov;86(6):420-4.
36. Hillenbrand A, Formentini A, Staib L, Sander S, Salonga D, Danenberg K, Danenberg P, Kornmann M.: A longterm follow-up study of thymidylate synthase as a predictor for survival of patients with liver tumours receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2004 May;30(4):407-13.
37. Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M, Kawashima M, Satake M, Ogino T, Ikeda H.: Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and extrabeam radiotherapy for liver metastases from pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jul-Aug;51(58):1175-8.
38. Jang JW, Park YM, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chang UI, Nam SW, Kim BS.: Therapeutic efficacy of multimodal combination therapy using transcatheter arterial infusion of epirubicin and cisplatin, systemic infusion of 5-fluorouracil, and additional percutaneous ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 Nov;54(5):415-20.
39. Kanai T, Takabayashi T, Kawano Y, Kuramochi S, Miyazawa N.: A case of postoperative recurrence of fibrolamellar hepatocellular carcinoma with increased vitamin B12 binding capacity in a young Japanese female. *Jpn J Clin Oncol.* 2004 Jun;34(6):346-51.
40. Kanbay M, Gur G, Korkmaz M, Demirci B, Boyacioglu S.: Hepatic lymphoma metastasis presenting with severe acute liver failure: a rare case. *Turk J Gastroenterol.* 2004 Jun;15(2):94-6.
41. Kaneko F, Saito H, Saito Y, Wakabayashi K, Nakamoto N, Tada S, Suzuki H, Tsunematsu S, Kumagai N, Ishii H.: Down-regulation of matrix-invasive potential of human liver cancer cells by type I interferon and a histone deacetylase inhibitor sodium butyrate. *Int J Oncol.* 2004 Apr;24(4):837-45.
42. Khatri VP, McGahan J.: Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am.* 2004 Apr;84(2):587-606. Review.
43. Libra M, Navolanic PM, Talamini R, Cecchin E, Sartor F, Tumolo Toffoli G.: Thymidylate synthetase mRNA levels are increased in liver metastases of colorectal cancer patients resistant to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2004 Mar 25;4(1):11.
44. Lim YP, Wong CY, Ooi LL, Druker BJ, Epstein RJ.: Selective tyrosine hyperphosphorylation of cytoskeletal and stress proteins in primary human breast cancers: implications for adjuvant use of kinase-inhibitory drugs. *Clin Cancer Res.* 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):3980-7.
45. Lin CC, Ng LT, Hsu FF, Shieh DE, Chiang LC.: Cytotoxic effects of *Coptis chinensis* and *Epimedium sagittatum* extracts and their major constituents (berberine, coptisine and icariin) on hepatoma and leukaemia cell growth. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004 Jan-Feb;31(1-2):65-9.
46. Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, Malliotakis A, Pedonomou M, Solomou EK, Safioleas M, Alamani M, Grigorakos L, Merikas EM.: Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology.* 2004 Mar-Apr;51(56):413-8.
47. Machiavelli MR, Salum G, Perez JE, Ortiz EH, Romero AO, Bologna F, Vallejo CT, Lacava JA, Dominguez ME, Leone BA.: Double modulation of 5-fluorouracil by trimetrexate and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2004 Apr;27(2):149-54.
48. Matsuno N, Nakamura Y, Iwamoto H, Hama K, Akashi I, Konno S, Jojima Y, Uchiyama M, Nagao T.: Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. *Chirurgia (Bucur).* 2004 Jul-Aug;99(4):205-10.
49. Melichar B, Voboril Z, Cerman J Jr, Melicharova K, Nozicka J, Mergancova J, Voboril R, Jandik P.: Hepatic arterial infusion chemotherapy in gastric cancer: a report of four cases and analysis of the literature. *Tumori.* 2004 Jul-Aug;90(4):428-34. Review.
50. Mok TS, Leung TW, Brown G, Moyses C, Chan AT, Yeo W, Wong H, Chak K, Johnson P.: A phase I safety and pharmacokinetic study of OGT 719 in patients with liver cancer. *Acta Oncol.* 2004;43(3):245-51.
51. Morise Z, Yamafuji K, Asami A, Takeshima K, Hayashi N, Baba H, Endo T, Hattori T, Ito Y, Tokura Y.: Hepatectomy following transarterial chemotherapy for a metastasis in the caudate lobe. *Hepatogastroenterology.* 2004 Mar-Apr;51(56):583-5.
52. Nelson R, Freels S.: Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003770. Review.
53. Nelson RL, Freels S.: A systematic review of hepatic artery chemotherapy after hepatic resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Dis Colon Rectum.* 2004 May;47(5):739-45. Epub 2004 Mar 25. Review.

54. Nowak A, Findlay M, Culjak G, Stockler M.: Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001024. Review.
55. Oberfield RA, Sampson E, Heatley GJ.: Hepatic artery infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer to the liver at the lahey clinic: comparison between two methods of treatment, surgical versus percutaneous catheter placement. *Am J Clin Oncol.* 2004 Aug;27(4):376-83.
56. Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Saito S, Takahashi T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Hori N, Watanabe T, Shibata Y, Takahashi K, Nagawa H.: Vaccination with autologous endothelium inhibits angiogenesis and metastasis of colon cancer through autoimmunity. *Cancer Sci.* 2004 Jan;95(1):85-90.
57. Ota M, Shimada H, Masui H, Tanaka K, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Togo S, Ike H, Oki S.: Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection for Dukes C colorectal cancer: a pilot study. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jan-Feb;51(55):124-7.
58. O'Toole D, Hentic O, Corcos O, Ruzsniewski P.: Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:79-84. Review.
59. Palmer DH, Mautner V, Mirza D, Oliff S, Gerritsen W, van der Sijp JR, Hubscher S, Reynolds G, Bonney S, Rajaratnam R, Hull D, Horne M, Ellis J, Mountain A, Hill S, Harris PA, Searle PF, Young LS, James ND, Kerr DJ.: Virus-directed enzyme prodrug therapy: intratumoral administration of a replication-deficient adenovirus encoding nitroreductase to patients with resectable liver cancer. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1546-52. Epub 2004 Mar 29.
60. Peyregne V, Quash G, Isaac S, Chantepie J, Akiba H, Scoazec JY, Gilly FN.: Survival after gamma interferon intratumoral injections in a model of hepatocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jul-Aug;51(58):1115-20.
61. Pohlen U, Mansmann U, Berger G, Germer CT, Gallkowski U, Boese-Landgraf J, Buhr HJ.: Multicenter pilot study of 5-fluorouracil, folinic acid, interferon alpha-2b and degradable starch microspheres via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Res.* 2004 Sep-Oct;24(5B):3275-82.
62. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, Vellone M, Giuliani F, Nuzzo G, Barone C.: Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004 Jun;15(6):933-9.
63. Ramadori G, Fuzesi L, Grabbe E, Pieler T, Armbrust T.: Successful treatment of hepatocellular carcinoma with the tyrosine kinase inhibitor imatinib in a patient with liver cirrhosis. *Anticancer Drugs.* 2004 Apr;15(4):405-9.
64. van Riel JM, van Groenigen CJ, de Greve J, Gruia G, Pinedo HM, Giaccone G.: Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann. Oncol.* 2004 Jan;15(1):59-63.
65. Rothbarth J, Tollenaar RA, Schellens JH, Nortier JW, Kool LJ, Kuppen PJ, Mulder GJ, van de Velde CJ.: Isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: recent trends and perspectives. *Eur J Cancer.* 2004 Aug;40(12):1812-24. Review.
66. Ruan DT, Warren RS.: Palliative techniques for hepatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004 Jul;13(3):505-16, ix. Review.
67. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B.: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2004 Mar;15(3):460-6.
68. Ruzsniewski P, O'Toole D.: Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:74-8. Review.
69. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Yasuda S, Tajima T, Makuuchi H, Saitoh T, Murayama C.: Prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy for the prevention of liver metastasis in patients with colon carcinoma: a randomized control trial. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):590-7.
70. Sahani DV, Krishnamurthy SK, Kalva S, Cusack J, Hahn PF, Santilli J, Saini S, Mueller PR.: Multidetector-row computed tomography angiography for planning intra-arterial chemotherapy pump placement in patients with colorectal metastases to the liver. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 Jul-Aug;28(4):478-84.
71. Sakai M, Miyake H, Tashiro S, Okumura Y, Kido H.: Inhibitory effect of FK506 and cyclosporine A on the growth and invasion of human liver cancer cells. *J Med Invest.* 2004 Feb;51(1-2):63-9.
72. Shibata C, Jin XL, Funayama Y, Fukushima K, Takahashi K, Hashimoto A, Nagao M, Haneda S, Watanabe K, Matsuno S, Sasaki I, Naito H.: Effect of intra-arterial cisplatin on multiple liver metastases from rectal cancer associated with ulcerative colitis. *Tohoku J Exp Med.* 2004 Jan;202(1):57-61.
73. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y, Matsuo K, Kijima M, Ichikawa Y, Ike H, Ooki S, Togo S.: Results of surgical treatment for multiple (> or =5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch. Surg.* 2004 Apr;389(2):114-21. Epub 2004 Jan 09.
74. Shirabe K, Shimada M, Tsujita E, Aishima S, Maehara S, Tanaka S, Takenaka K, Maehara Y.: Prognostic factors in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma with special reference to angiogenesis. *Am. J. Surg.* 2004 Apr;187(4):538-42.

75. Simile MM, De Miglio MR, Muroi MR, Frau M, Asara G, Serra S, Muntoni MD, Seddaiu MA, Daino L, Feo F, Pascale RM.: Down-regulation of c-myc and Cyclin D1 genes by antisense oligodeoxy nucleotides inhibits the expression of E2F1 and in vitro growth of HepG2 and Morris 5123 liver cancer cells. **Carcinogenesis**. 2004 Mar;25(3):333-41. Epub 2003 Nov 06.
76. Steel J, Baum A, Carr B.: Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). **Psychooncology**. 2004 Feb;13(2):73-9.
77. Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, Rela M, Heaton N.: Management of neuroendocrine liver metastases. **Am. J. Surg**. 2004 Jan;187(1):39-46. Review.
78. Takamatsu S, Teramoto K, Kawamura T, Kudo A, Noguchi N, Irie T, Ochiai T, Kumagai J, Koike M, Arai S.: Liver metastasis from rectal cancer with prominent intrabiliary duct growth. **Pathol Int**. 2004 Jun;54(6):440-5.
79. Teoh NC, Farrell GC.: Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. **Intern Med J**. 2004 Jun;34(6):324-37. Review.
80. Thomas KT, Bream PR Jr, Berlin J, Meranze SG, Wright JK, Chari RS.: Use of percutaneous drainage to treat hepatic abscess after radiofrequency ablation of metastatic pancreatic adenocarcinoma. **Am Surg**. 2004 Jun;70(6):496-9.
81. Tono T, Kanoh T, Ohnishi T, Matsushita M, Nakano Y, Kimura Y, Iwazawa T, Yano H, Okamura J, Monden T.: Adjuvant hepatic arterial infusion after curative resection of colorectal liver metastases using removable intra-arterial catheters with shape-memory alloy. **J Surg Oncol**. 2004 Dec 15;88(4):248-55.
82. Towu E, Kiely E, Pierro A, Spitz L.: Outcome and complications after resection of hepatoblastoma. **J Pediatr Surg**. 2004 Feb;39(2):199-202; discussion 199-202. Review.
83. Tran TH, Pathak RD, Basa AL.: Metastatic insulinoma: case report and review of the literature. **South Med J**. 2004 Feb;97(2):199-201. Review.
84. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K.: Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. **Br. J. Surg**. 2004 Mar;91(3):327-33.
85. Wen J, Matsumoto K, Taniura N, Tomioka D, Nakamura T.: Hepatic gene expression of NK4, an HGF-antagonist/angiogenesis inhibitor, suppresses liver metastasis and invasive growth of colon cancer in mice. **Cancer Gene Ther**. 2004 Jun;11(6):419-30.
86. Wray CJ, Rilo HL, Ahmad SA.: Colon cancer angiogenesis and antiangiogenic therapy. **Expert Opin Investig Drugs**. 2004 Jun;13(6):631-41. Review.
87. Yamagami T, Kato T, Iida S, Hirota T, Nishimura T.: Interventional radiologic treatment for hepatic arterial occlusion after repeated hepatic arterial infusion chemotherapy via implanted port-catheter system. **J Vasc Interv Radiol**. 2004 Jun;15(6):633-9.
88. Yamagami T, Kato T, Iida S, Tanaka O, Nishimura T.: Value of transcatheter arterial embolization with coils and n-butyl cyanoacrylate for long-term hepatic arterial infusion chemotherapy. **Radiology**. 2004 Mar;230(3):792-802. Epub 2004 Jan 22.
89. Yang ZW, Xu GL.: Isolated hepatic perfusion: a regional therapy for liver cancer. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int**. 2004 Feb;3(1):12-6. Review.
90. Yeh CN, Jan YY, Chen MF.: Influence of age on surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma. **Am. J. Surg**. 2004 Apr;187(4):559-63.
91. Zhu AL, Liu LX, Piao DX, Lin YX, Zhao JP, Jiang HC.: Liver regional continuous chemotherapy: use of femoral or subclavian artery for percutaneous implantation of catheter-port systems. **World J Gastroenterol**. 2004 Jun 1;10(11):1659-62.
92. Zuo CJ, Wang PJ, Shao CW, Wang MJ, Tian JM, Xiao Y, Ren FY, Hao XY, Yuan M.: CT-guided percutaneous ethanol injection with disposable curved needle for treatment of malignant liver neoplasms and their metastases in retroperitoneal lymph nodes. **World J Gastroenterol**. 2004 Jan;10(1):58-61.